

РЕДКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА. ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Субоч К.В., Зобикова О.Л.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Беларусь, г. Минск

ВВЕДЕНИЕ. Туберозный склерозный комплекс (ТСК) – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, характеризующееся ростом доброкачественных опухолей в центральной нервной системе, сердце, кожных покровах, почках и других органах. ТСК обусловлен патогенными вариантами в генах TSC1 и TSC2.

ТСК может быть выставлен на основании клинических диагностических критериев, установленных Международной консенсусной конференцией по ТСК в 2021 году. Подтвержденный молекулярно-генетическими методами патогенный вариант в генах TSC1 или TSC2 является не менее важным критерием для постановки диагноза. Особенное значение молекулярная диагностика имеет среди пациентов раннего возраста, у которых может не быть достаточных симптомов для соответствия клиническим критериям, а также среди взрослых пациентов с «мягким фенотипом». Основным методом молекулярно-генетического исследования (МГИ) патогенных вариантов является секвенирование генов TSC1 и TSC2, позволяющее установить патогенный вариант у 70% пациентов. В случаях, когда секвенирование не позволяет установить причину заболевания, могут быть использованы методы, направленные на поиск крупных делеций и дупликаций в данных генах (хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня, MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)). С помощью данных методов исследования эффективность диагностики патогенных вариантов растет до 85-90%. Тем не менее 10-15% пациентов с достоверным клиническим диагнозом ТСК остаются без установленного патогенного варианта. В большинстве случаев, такие пациенты обладают более мягким фенотипом, что может быть обусловлено мозаицизмом.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Продемонстрировать на примере трех клинических случаев необходимость комплексного молекулярно-генетического подхода для подтверждения диагноза ТСК, включая использование методов, направленных на детекцию крупных делеций и мозаичных форм мутаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Диагноз ТСК во всех представленных случаях выставлен на основании клинического осмотра, результатов инструментальных исследований: магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), с использованием клинических диагностических критериев, установленных Международной консенсусной конференцией по ТСК (2021). МГИ проводились в несколько этапов:

- первым этапом выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование генов TSC1 и TSC2;
- вторым этапом выполнено полноэкзомное секвенирование.

Для поиска делеций и дупликаций использованы методы исследования вариации числа копий генов (copy number variation, CNV) и MLPA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Пробанд 1 – мужчина 29 лет. При осмотре определяются околоногтевые фибромы, участки «шагреневой» кожи. По данным МРТ головного мозга установлены кортикально-субкортикальные туберы. На основании клинических критериев был установлен диагноз ТСК. При проведении таргетного секвенирования генов TSC1 и TSC2 патогенных вариантов нуклеотидных замен не было выявлено. По результатам полноэкзомного секвенирования с исследованием CNV установлена делеция экзонов 15-17 в гене TSC1 в гетерозиготном состоянии.

Пробанд 2 – женщина 22 лет. С 5 лет наблюдалась в связи с ангиомиолипомами почек, ангиофибромами лица, кортикальными туберами головного мозга. На основании клинических критериев был установлен диагноз ТСК. При проведении таргетного секвенирования генов TSC1 и TSC2 патогенных вариантов нуклеотидных замен не было выявлено. При проведении полноэкзомного секвенирования установлен вариант нуклеотидной замены с.1372C>T (p.Arg458*) в гене TSC2 в мозаичном варианте (6-12% в клетках крови).

Пробанд 3 – женщина 26 лет и ее ребенок 10 лет. У пациентки определяются ангиофибромы лица, множественные ангиомиолипозы почек, множественные кортикальные туберы головного мозга. У мальчика отмечается нарушение психо-речевого развития с элементами аутистического спектра, множественные кортикальные туберы в головном мозге, множественные ангиолипозы почек. Выполнено МГИ генов TSC1 и TSC2 методом MLPA: у мальчика выявлена делеция экзонов 26-27 в гене TSC2. У женщины делеций по результатам данного анализа не выявлено, что, вероятно, обусловлено соматическим мозаицизмом.

ВЫВОДЫ. Полученные результаты демонстрируют, что полноэкзомное секвенирование обладает более высокой диагностической чувствительностью в сложных случаях, таких как мозаичные формы заболевания. Дополнительный биоинформатический анализ позволяет предположить наличие CNV, которое необходимо подтверждать альтернативными методами (хромосомный микроматричный анализ, MLPA). Такой подход позволяет повысить выявляемость патогенных вариантов, уточнить молекулярный диагноз и обеспечить стратификацию пациентов для патогенетической терапии и генетического консультирования.